


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>線状型MRI用肝臓造影剤 ガドキセト酸ナトリウム注射液 処方箋医薬品^{注)}</p> <h1>EOB・プリモビスト[®]注シリンジ</h1> <p>EOB・Primovist injection syringes</p> <p>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</p>

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有
一般名	和名：ガドキセト酸ナトリウム（JAN） 洋名：Gadoxetate Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年10月19日 薬価基準収載年月日：2007年12月14日 販売開始年月日：2008年1月25日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2021 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1)承認条件	2
(2)流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1)和名	3
(2)洋名	3
(3)名称の由来	3
2. 一般名	3
(1)和名(命名法)	3
(2)洋名(命名法)	3
(3)ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
(1)外観・性状	4
(2)溶解性	4
(3)吸湿性	4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5)酸塩基解離定数	4
(6)分配係数	4
(7)その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1)剤形の区別	5
(2)製剤の外観及び性状	5
(3)識別コード	5
(4)製剤の物性	5
(5)その他	5
2. 製剤の組成	5
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5
(2)電解質等の濃度	5
(3)熱量	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
(2)包装	6
(3)予備容量	6
(4)容器の材質	6
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
(1)用法及び用量の解説	8
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9
(1)臨床データパッケージ	9
(2)臨床薬理試験	9
(3)用量反応探索試験	9
(4)検証的試験	10
1)有効性検証試験	10
2)安全性試験	20
(5)患者・病態別試験	21
(6)治療的使用	21
1)使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	21
2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	22
(7)その他	22
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
(1)作用部位・作用機序	23
(2)薬効を裏付ける試験成績	23
(3)作用発現時間・持続時間	23
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	24
(1)治療上有効な血中濃度	24
(2)臨床試験で確認された血中濃度	24
(3)中毒域	24
(4)食事・併用薬の影響	24
2. 薬物速度論的パラメータ	24
(1)解析方法	24
(2)吸収速度定数	24
(3)消失速度定数	24
(4)クリアランス	24
(5)分布容積	24
(6)その他	24

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
(1) 解析方法	25
(2) パラメータ変動要因	25
4. 吸収	25
5. 分布	25
(1) 血液－脳関門通過性	25
(2) 血液－胎盤関門通過性	25
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
(6) 血漿蛋白結合率	26
6. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26
7. 排泄	26
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	28
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	28
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29
(2) 腎機能障害患者	30
(3) 肝機能障害患者	30
(4) 生殖能を有する者	30
(5) 妊婦	30
(6) 授乳婦	30
(7) 小児等	31
(8) 高齢者	31
7. 相互作用	31
(1) 併用禁忌とその理由	31
(2) 併用注意とその理由	31
8. 副作用	31
(1) 重大な副作用と初期症状	31
(2) その他の副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36
(1) 臨床使用に基づく情報	36
(2) 非臨床試験に基づく情報	36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	37
(1) 薬効薬理試験	37
(2) 安全性薬理試験	37
(3) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	39
(1) 単回投与毒性試験	39
(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 遺伝毒性試験	39
(4) がん原性試験	39
(5) 生殖発生毒性試験	40
(6) 局所刺激性試験	40
(7) その他の特殊毒性	41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	49
2. その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

EOB・プリモビスト®注シリンジは、シエーリングAG（現：バイエル・ファーマAG）が開発した常磁性のガドキセト酸ナトリウム（略号：Gd-EOB-DTPA）を有効成分とするMRI用肝臓造影剤である。

本剤は、細胞外液性のMRI造影剤であるガドペンテト酸（略号：Gd-DTPA）分子に脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基（EOB）が導入された構造を有し、細胞外液性造影剤と肝特異性造影剤の両方の特徴を併せ持つものであり、T1強調画像において造影効果を発揮する。

本剤はドイツにおいて1993年に臨床試験が開始された。その後、2004年にはじめてスウェーデンで発売され、現在73カ国で承認されている（2020年4月現在）。

本邦では1994年に臨床試験が開始され、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影」における有効性、安全性が確認された結果、2007年10月に承認された。2008年1月の販売開始以降、2013年8月にかけて、使用成績調査、製造販売後臨床試験等から本剤の安全性及び有効性データを収集し、その成績をまとめて2016年1月に再審査申請を行った。その結果、2017年3月30日付で厚生労働省より、本剤の「効能・効果、用法・用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 国内初の肝細胞特異性を有するMRI用肝臓造影剤である。

静脈内へ投与後、血管内および細胞間隙に非特異的に分布したのち、肝細胞内に特異的に取り込まれる。健康成人に本剤0.1ml/kgを投与した場合、投与後4日目までに投与量の57%が尿中に、39%が糞中に排泄される。T1強調画像における信号増強効果を示す。[「VI.2. 薬理作用」の項（P.23）、「VII.7. 排泄」の項（P.26）参照]

(2) 1回の投与で、肝腫瘍の血流評価と肝細胞機能の評価が可能である。

1回の投与でダイナミック撮像による血流評価、および肝細胞への取り込みに基づく肝細胞機能の評価が可能である。

(3) 肝腫瘍において、優れた診断能を示す。

造影CTに比べ、高い病巣検出能と病巣鑑別能における非劣性が認められた。特に20mm以下の小病巣において、病巣検出能が造影CTに比べて約10%向上した。[「V.5.(4) 検証的試験」の項（P.10-20）参照]

(4) 副作用

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、腎性全身性線維症（頻度不明）があらわれることがある。主な副作用は、そう痒、発疹、頭痛、めまい、血圧上昇、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、味覚倒錯、嗅覚錯誤、注射部位反応（疼痛等）、血管拡張（熱感、潮紅）、錯感覚（いずれも1%未満）であった。[「VIII.8. 副作用」の項（P.31-32）参照]

3. 製品の製剤学的特性

本剤はプレフィルドシリンジ製剤であり、ディスポーザブルシリンジへの移し替えが不要であるため、衛生的で投与準備に要する作業負担を軽減する。コンパクトで握りやすい形状である。

[「IV. 製剤に関する項目」の項（P.5-6）参照]

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

EOB・プリモビスト®注シリンジ

(2) 洋名

EOB・Primovist injection syringes

(3) 名称の由来

ラテン語で“一番初め”を意味する“Primo”と、同じくラテン語で目に見えることをあらわす語幹“Vista”にちなんで名付けられた。なお、EOBは本剤の構造中のエトキシベンジル基（EOB）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ガドキセト酸ナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Gadoxetate Sodium（JAN）

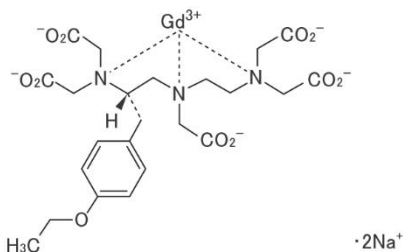
Gadoxetic Acid（INN）

Gadoxetate disodium（USAN）

(3) ステム

gado-：診断薬、ガドリニウム誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₈GdN₃Na₂O₁₁

分子量：725.71

5. 化学名（命名法）又は本質

Disodium N-{(2S)-2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-(4-ethoxyphenyl)propyl}-N-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycinato(5-)gadolate(2-) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：Gd-EOB-DTPA

治験番号：SH L569B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：338.3℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.17*

*：EOB-DTPA [(4S)-4-(エトキシベンジル)-3,6,9-トリス(カルボキシメチル)-3,6,9-トリアザウンデカン二酸]及び塩化ガドリニウム六水和物を用いて測定。

(6) 分配係数

pH5：-4.9、pH7：-4.8、pH9：-4.9（1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+42.22°

熱力学的安定度定数： $\log K_{GdL}$ ：23.46*

*：EOB-DTPA [(4S)-4-(エトキシベンジル)-3,6,9-トリス(カルボキシメチル)-3,6,9-トリアザウンデカン二酸]及び塩化ガドリニウム六水和物を用いて測定。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし [「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項（P.6）参照]

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法（判定：参照スペクトルと同等）

(2) 薄層クロマトグラフィー定量法（判定：定量用Gd-EOB-DTPAより得られたスポットと同一のRf値のスポットを示す）

定量法

液体クロマトグラフィー

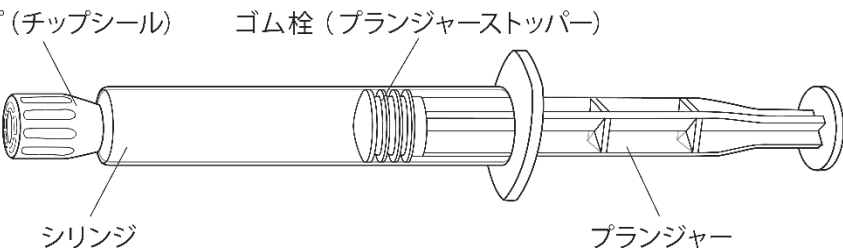
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色から微黄色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

粘度：25℃：1.58mPa・s、37℃：1.19mPa・s

(5) その他

注射剤中の特殊な気体なし、シリンジ内圧（大気圧よりやや高圧；データなし）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	EOB・プリモビスト®注シリンジ
有効成分	1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有
添加剤	1mL中 トロメタモール：1.211mg カロキセト酸三ナトリウム：1mg pH調整剤（2成分）：適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		30℃、35%RH	36ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	いずれの測定項目においても、経時変化を認めず規格内であった。
加速試験		40℃、25%RH以下	6ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	
苛酷試験	温度	50℃、60℃、80℃	1ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	
	光	キセノンランプ	120万lx・hr以上、200W・h/m ² 以上	無色プラスチック製シリンジ	

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

EOB・プリモビスト®注シリンジ

5mL [5シリンジ]

10mL [5シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明のプラスチック製シリンジ

シリンジ（外筒）：環状ポリオレフィン樹脂

プランジャー：ポリプロピレン

プランジャーストッパー（ゴム栓）：プロモブチルゴム

チップシール（キャップ）：環状ポリオレフィン樹脂、熱可塑性エラストマー（薬液との接触部分）

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

ガドリニウム造影剤を複数回投与した患者において、非造影T1強調MR画像上、小脳歯状核、淡蒼球等に高信号が認められたとの報告や脳の剖検組織からガドリニウムが検出されたとの報告があるので、ガドリニウム造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

欧州及び本邦で実施した第Ⅱ相用量探索試験で、本剤12.5、25、50 μ mol/kg（本剤0.1mL/kgは25 μ mol/kgに相当）の静脈内投与による有効性及び安全性を検討した結果、「診断の確信度」あるいは「造影による診断能の向上性の総合評価」はいずれの用量でも十分な向上性を示し、3用量群間に統計学的に有意な差は認められなかった。次に欧州で実施した試験では、本剤3、6、12.5及び25 μ mol/kgを静脈内投与し、プラセボに対する各用量の有効性を比較検討した。その結果、25 μ mol/kg群のみが予め設定した「診断の確信度」に関する有効率を上回った。また、主要評価項目である「診断確信度の向上性」について、プラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められたのは12.5及び25 μ mol/kgの2用量であった。特に、肝細胞癌の患者と肝硬変を合併する患者において、25 μ mol/kgは12.5 μ mol/kgに比して向上率が高かった。以上の試験結果を踏まえ、本剤25 μ mol/kgが臨床用量として妥当と考え、第Ⅲ相試験の用量に設定した。

〔「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項（P.9-10）参照〕

本邦、米国及び欧州で実施した第Ⅲ相試験で、肝腫瘍の患者を対象に本剤25 μ mol/kgを静脈内投与したときの病巣に対する検出能及び鑑別診断能を幅広く検討した結果、投与前MRIと比較して、投与前MRI画像と投与後MRI画像の組み合わせ（以下、投与前・後MRI）または投与後MRIは一貫して高い検出能及び鑑別診断能を示した。造影らせん走査型CT検査（s-CT）と比較した場合も、本剤投与によるMRIの方が全般的に高い検出能を示した。〔「V.5.(4) 検証的試験」の項（P.10-20）参照〕

安全性については、いずれの試験でも、また、いずれの用量でも問題となるものは認められなかった。

これらを踏まえ、用法・用量として「通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 国内単回静脈内投与試験（試験番号A19BPB）¹⁾

日本人健康成人男性24例を対象に、本剤25、50又は100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ （本剤投与群各6例及びプラセボ投与群6例）を単回静脈内投与したとき、本剤投与群で発現した副作用は頭痛及びめまい（各1例）であった。重篤な有害事象は発現せず、試験中止に至った被験者は認められなかった。理学所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 海外単回静脈内投与試験（試験番号MEC*043_KMC*043）²⁾

健康成人男子44例を対象とし、本剤10、25、50又は100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ （本剤投与群各8例及びプラセボ投与群12例）を単回静脈内投与したとき、本剤投与群で副作用が7例に10件（注射部位疼痛2件、嗅覚錯誤、味覚倒錯、錯覚感、悪心、めまい、頭痛、注射部位炎症、背部痛各1件）認められた。重篤な有害事象は発現しなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータに特に問題となる変動は認められなかった。血液学的検査、生化学検査、凝固系検査及び尿検査項目でも、本剤に関連する臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 海外単回静脈内投与試験（試験番号92105）³⁾

外国人健康成人男子16例を対象とし、本剤10、25、50及び100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ （各群4例）を非盲検下で単回静脈内投与した。その結果、本剤の忍容性は良好であり、臨床検査（血液学的検査、凝固系検査、尿検査等）の項目に本剤に起因する臨床的に問題となる変動は認められず、有害事象も発現しなかった。また、本剤の各用量により得られた肝臓のMRI画像における信号強度をT1画像撮像により比較した結果、50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ までの用量において用量依存的な信号強度の増大が認められたが、100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ では、肝臓で磁化率効果による信号の低下が認められたことから、過剰量であると考えられた。肝臓での信号強度の持続は、すべての用量群とも本剤投与後2時間以上にわたり認められた。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）である

(3) 用量反応探索試験

1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号D*356）⁴⁾

肝腫瘍を有する日本人患者179例を対象に、本剤12.5、25及び50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの肝MRI検査における至適用量、並びに本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検用量設定試験を実施した。その結果、主要評価項目である「造影による診断能の向上性の総合評価」について、3用量群の有効率は86.0%～93.0%を示し、3用量群間に統計的有意差は見られなかった。一方、副次評価である「動脈相における肝と病変のコントラスト」において、12.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ は25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 以上の用量と比べて不十分であることが示唆され、25及び50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ では同程度の有効性が示された。また、別の副次評価である「肝細胞相における腫瘍内の染まりの評価」において、50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 投与では腫瘍内造影が遷延する症例が一部認められた。

V. 治療に関する項目

2) 欧州第Ⅱ相試験（試験番号C*051）⁵⁾

限局性肝疾患が同定された患者221例を対象に、本剤12.5、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ を単回静脈内投与したときの診断の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同無作為化二重盲検用量設定試験を実施した。その結果、主要評価項目である「診断確診度の変化」について、3用量群の有効率（「診断の確信度」の向上が「良好」又は「著しい」と判定された患者の割合）は54.1%～60.0%を示し、3用量群間に統計学的有意差は見られなかった。

3) 欧州第Ⅱ相試験（試験番号D*058）⁶⁾

限局性肝疾患が同定された患者169例を対象に、本剤3、6、12.5及び25 $\mu\text{mol/kg}$ を単回静脈内投与したときの診断の有効性及び安全性を評価する目的で、プラセボ（生理食塩液）対照多施設共同無作為化二重盲検用量設定試験比較評価を実施した。その結果、主要評価項目である「診断の確信度」は用量が増加するほど向上し、「診断の確信度」の変化（「良好な向上」又は「著しい向上」とされた患者の割合）は、12.5及び25 $\mu\text{mol/kg}$ 群でプラセボ群との間に有意差が認められた。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（25 $\mu\text{mol/kg}$ ）である

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国内第Ⅲ相比較試験（試験300820）⁷⁾

目的	限局性悪性肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与による造影MRI検査の有効性（病巣の検出及び病巣の鑑別）及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、投与前MRI画像、s-CT画像及びフェルモキシデス造影MRI画像を対照とした群内比較
対象	限局性悪性肝病変を有することが既知又は疑われる患者 有効性主要解析対象集団151例、安全性解析対象集団178例
診断及び主要な選択基準	限局性肝悪性病巣（疑いを含む）を有する患者で、造影MRI検査の実施予定があり、かつ本剤造影MRI検査の前又は後4週間以内にs-CTの実施予定があるか、又は実施した患者。患者は、本造影MRI検査後6週間以内又は3～6ヵ月以内に、あらかじめ計画された参照標準（Standard of Reference：SOR）検査を受けた。
試験方法	本剤25 $\mu\text{mol/kg}$ 静脈内投与前後のMRIと、ヨード造影剤（300～320mgI/mL）による造影CTでの病巣検出能及び病巣鑑別能について群内比較した。有効性に関する主要な評価は、治験で得られた画像セットを無作為化した上、あらゆる臨床情報に対して盲検化された条件の下で、独立した3名の読影医により実施された。
主要評価項目	あらかじめ規定したSORにより確認された病巣に基づく病巣検出の感度、病巣鑑別のSORとの一致率
副次評価項目	病巣検出における偽陽性病巣、病巣検出における検査法別の感度及び特異度、肝区域又は亜区域に基づく感度及び特異度等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学的検査

V. 治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目

<病巣検出能>

肝切除部の病理診断と残存肝の術中超音波の組み合わせ、又は肝動脈造影下CT（CTA）、経動脈性門脈造影下CT（CTAP）及び追跡MRI検査を組み合わせた全肝の結果をSORとして、病巣検出の感度を算出した結果、本剤の「投与前・後MRI」では「s-CT」に比べ概ね高い感度を示した。

	病巣検出における感度（一致病巣数 ^{※1} ／総病巣数 ^{※2} ）	
	本剤投与前・後MRI	s-CT
読影医1	66.2%（227/343）	60.6%（208/343）
読影医2	67.1%（233/347）	63.1%（219/347）
読影医3	69.1%（235/340）	57.6%（196/340）
読影医平均	67.5%	60.5%

※1：SORと一致した部位で検出された病巣数

※2：病巣検出のSORの総病巣数

副次的解析として、標準的SORに加えてフェルモキシデス造影MRIが実施された部分集団（フェルモキシデス解析集団、19例、29病巣）を対象に、病巣検出の感度について、「投与前・後MRI」と「フェルモキシデス造影MRI」及び「フェルモキシデス造影MRI+s-CT」との比較を実施したところ、「投与前・後MRI」の感度は読影医1～3でそれぞれ0.828（24/29）、0.759（22/29）、0.724（21/29）であり、「フェルモキシデス造影MRI」での0.586（17/29）、0.690（20/29）、0.690（20/29）と比較して若干高く、「フェルモキシデス造影MRI+s-CT」でのそれぞれ0.759（22/29）、0.793（23/29）、0.759（22/29）と比較して同程度であった。

<病巣鑑別能（質的診断能）>

病巣鑑別のSORとした、病理診断あるいはCTA及びCTAPを組み合わせた結果（肝細胞癌）、病理診断（その他の肝悪性腫瘍）、病理診断又は画像診断法の結果（良性腫瘍）をもとに、病巣鑑別（病変タイプ）がSORと一致した比率を算出した結果、「投与前・後MRI」と「s-CT」の結果は同様であった。SORの総病巣の内訳は、読影医により、肝細胞癌85～86%、転移性肝癌6%、肝のう胞3%、腺腫様過形成3%他であった。

	病巣鑑別（病変タイプ）がSORと一致した比率 （一致病巣数／総病巣数 ^{※1} ）	
	本剤投与前・後MRI	s-CT
読影医1	50.6%（159/314）	49.0%（154/314）
読影医2	59.7%（190/318）	57.2%（182/318）
読影医3	60.1%（187/311）	52.7%（164/311）
読影医平均	56.8%	53.0%

※1：鑑別のSORの総病巣数

V. 治療に関する項目

■副次評価項目

<病巣検出における偽陽性病巣>

肝切除部の偽陽性病巣を、いずれかの検査により検出されたが、病巣検出に関するSORでは検出されなかった病巣と定義した。偽陽性病巣が1個以上検出された患者数は、「投与前・後MRI」では「s-CT」に比べ、読影医1（56% vs 54%）及び読影医2（54% vs 53%）ではほぼ同様であったが、担当医（42% vs 38%）及び読影医3（49% vs 37%）ではs-CTよりも多い結果となった。

<病巣検出における検査法別の感度及び特異度>

病巣検出における感度として、真陽性病巣及び偽陰性病巣の延べ病巣数に対する真陽性病巣の延べ病巣数の比率を検査法別に算出したその結果、「投与前・後MRI」の感度は「投与前MRI」よりも高く（担当医評価で0.189差、読影医3名による評価で0.125～0.228差）、「s-CT」と比較しても、「投与前・後MRI」の感度の方が高かった（担当医評価で0.066差、読影医評価で0.018～0.091差）。小さい病巣（径が10mm以下、及び10mmを越え20mm以下）に関しても、担当医評価及び読影医3名による評価とも、「投与前・後MRI」は「s-CT」よりも高い感度を示した（読影医3名の評価で、10mm以下の病巣では0.042～0.145差、10mmを越え20mm以下の病巣では0.028～0.114差）。

検査法別の特異度について、担当医評価及び読影医3名による評価とも「s-CT」では、「投与前・後MRI」に比べ若干高い特異度を示した。〔真陰性単位として8亜区域を用いて算出した特異度：担当医評価で0.039差、読影医3名による評価で0.029～0.053差、真陰性単位として5肝区域（すなわち、亜区域Ⅰ、Ⅱ＋Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ＋Ⅶ、Ⅴ＋Ⅷ）を用いて算出した特異度でも、同様の結果が得られた〕。

<肝区域又は亜区域に基づく感度及び特異度>

肝区域（すなわち、亜区域Ⅰ、Ⅱ＋Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ＋Ⅶ、Ⅴ＋Ⅷ）及び8亜区域を評価単位として、それぞれ感度及び特異度を算出した。肝区域・亜区域内に少なくとも1個の病巣が存在するかどうかに基づいて、これらの値を算出した。その結果、担当医評価及び読影医3名による評価とも、肝区域及び亜区域の感度は、「投与前・後MRI」では「投与前MRI」よりも高かった。「s-CT」と比較しても、担当医評価及び読影医3名中2名の評価で、「投与前・後MRI」の方が、肝区域及び亜区域とも高い感度を示した（亜区域：担当医評価で0.041差、読影医2名の評価で0.059及び0.079差、肝区域でも同様の結果が得られた）。

亜区域に基づく特異度は、担当医評価及び読影医3名による評価とも、「s-CT」と「投与前・後MRI」間でほとんど差は認められなかった（担当医評価では「s-CT」が0.013高く、読影医1及び読影医3による評価では、「s-CT」がそれぞれ0.007及び0.020高い結果となった。一方、読影医2による評価では、「投与前・後MRI」の方が0.004高い特異度を示した）。

②安全性の結果

副作用が、17例に21件（悪心3件、投与部位の疼痛及びそう痒各2件、嗅覚倒錯、嘔吐、下痢、浮動性めまい、頭痛、血圧上昇、倦怠感、発疹、口内炎、白血球減少、血小板数減少、アミラーゼ増加、トロンボプラスチン減少、及びプロトロンビン減少が各1件）発現した。

V. 治療に関する項目

2. 欧州第Ⅲ相試験（試験E⁺129）⁸⁾

目的	良性又は悪性の肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与（25 μ mol/kg）による限局性肝病巣の検出に関する造影MRI検査の診断的有効性及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、投与前MRI画像及びs-CT画像を対照とした群内比較
対象	良性又は悪性の肝病変を有することが既知又は疑われる患者 有効性主要解析対象集団131例、安全性解析対象集団162例
診断及び主要な選択基準	所定期間（6週間）内にルーチンのs-CT、本剤投与前及び投与後肝MRI及び肝手術が計画されていた患者
試験方法	本剤25 μ mol/kg単回静脈内投与、有効性に関する評価は独立した3名の読影医により実施
主要評価項目	各検査法の病巣検出能に関する患者ごとの感度
副次評価項目	肝区域レベルでの罹患の有無に関する確信度、病巣の良悪性鑑別、病巣タイプの鑑別等
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、理学検査、臨床検査

①有効性の結果

■主要評価項目

主要評価項目の主解析として、「投与前・後MRI」と、「投与前MRI」の病巣検出能の感度を比較した結果、「投与前MRI」よりも「投与前・後MRI」で感度が高くなる傾向が各読影医評価で認められた。感度が両者で異なった被験者のうち68～75%で、「投与前・後MRI」は「投与前MRI」に比べて感度が高い、すなわち、SORとの一致病巣の割合が高かった。

主要評価項目の副次解析として、担当医及び読影医評価において、その他の検査法の病巣検出能の感度を比較した。担当医評価では、「投与後MRI」が「投与前MRI」及び「s-CT」に比べて感度が高かった。読影医評価で「投与前MRI」と「投与後MRI」を比較した結果、3名中2名の読影医で「投与前MRI」と「投与後MRI」の感度に差が認められた。また、「投与後MRI」と「s-CT」との比較では、3名中2名の読影医で感度が異なった症例の半数以上で「投与後MRI」の方が感度が高かった。

肝硬変、肝硬変以外のびまん性肝疾患、転移性肝癌及び肝細胞癌を有する患者についてそれぞれ部分集団解析を実施した結果、担当医評価では本剤投与後、これらの部分集団でSORに一致する病巣数の増加が認められた。読影医評価では、「投与前・後MRI」及び「投与後MRI」で同程度の増加が認められ、びまん性肝疾患、転移性肝癌及び肝細胞癌の患者では一致病巣数が増加した。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目

<肝区域レベルでの罹患の有無に関する感度及び特異度>

担当医評価において肝区域レベルでの罹患の有無に関する感度及び特異度を算出した結果、「投与前・後MRI」及び「投与後MRI」の評価では感度が上昇し、特異度がわずかに低下した。これと同様の結果が読影医3名全員でも得られた。

<病巣の良悪性鑑別>

担当医評価で正しく検出、分類された病巣の割合は、「投与後MRI」（82%）が他の検査法〔「投与前MRI」（74%）及び「s-CT」（71%）〕よりも高かった。読影医評価で正しく検出、分類された病巣の割合は、「投与後MRI」及び「投与前・後MRI」が「投与前MRI」及び「s-CT」に比べて高く、担当医評価の結果が裏付けられた。

<病巣タイプの鑑別>

担当医評価において正しく検出、鑑別診断された病巣の割合は、「投与後MRI」（78%）が「投与前MRI」（69%）及び「s-CT」（67%）と比べ高かった。読影医評価では、正しく検出、鑑別診断された病巣の割合は、「投与後MRI」及び「投与前・後MRI」で最も高く、「投与前MRI」及び「s-CT」よりも上回っていた。

②安全性の結果

副作用が13件（悪心3件、血管拡張2件、注射部位疼痛、息苦しさ、頭痛、眩暈、嘔吐、味覚倒錯、運動不穏及び錯感覚各1件）認められた。

V. 治療に関する項目

3. 米国第Ⅲ相試験（試験F^{*}160）⁹⁾

目的	良性又は悪性の肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与（25 μ mol/kg）による限局性肝病巣の検出に関する造影MRI検査の診断的有効性及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、投与前MRI画像及びs-CT画像を対照とした群内比較
対象	良性又は悪性の肝病変を有することが既知又は疑われる患者 有効性主要解析対象集団131例、安全性解析対象集団169例
診断及び主要な 選択基準	所定期間（6週間）内にルーチンのs-CT、本剤投与前及び投与後肝MRI及び肝手術が計画されていた患者
試験方法	本剤25 μ mol/kg単回静脈内投与、有効性に関する評価は独立した3名の読影医により実施
主要評価項目	各検査法の病巣検出能に関する患者ごとの感度
副次評価項目	肝区域レベルでの罹患の有無に関する感度及び特異度、病巣の良悪性鑑別、病変タイプの鑑別等
安全性評価 項目	有害事象、バイタルサイン、理学検査、臨床検査

①有効性の結果

■主要評価項目

主要評価項目の主解析として、「投与前・後MRI」と、「投与前MRI」の病巣検出能の感度（3名の読影医）を比較したところ、3名いずれの読影医でも「投与前・後MRI」の感度の方が高くなる傾向が認められた。感度が両者で異なった患者のうち71～77%において、「投与前・後MRI」は「投与前MRI」に比べて感度が高く、一致病巣の割合がより高かった。

主要評価項目の副次解析として、担当医師評価及び読影医評価において、すべての検査法の病巣検出能の感度を比較した。担当医評価では、「投与後MRI」の感度が「投与前MRI」及び「s-CT」に比べて優れていた。読影医評価では、「投与後MRI」の感度は「投与前MRI」に比べて高かった。「投与後MRI」又は「投与前・後MRI」を「s-CT」と比較した結果、両者の結果が不一致であった症例の半数以上で、「投与後MRI」又は「投与前・後MRI」の感度が高いという結果が、それぞれ読影医2名において得られた。

転移性肝癌患者の部分集団解析の結果、担当医評価では本剤投与後、一致病巣数の増加が認められた。読影医評価では、肝硬変、びまん性肝疾患及び転移性肝癌を有する患者の部分集団において、「投与前・後MRI」及び「投与後MRI」で同程度の一致病巣数の増加が見られた。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目

<肝区域レベルでの罹患の有無に関する感度及び特異度>

担当医評価において肝区域レベルでの罹患の有無に関する感度及び特異度を算出した結果、「投与前・後MRI」及び「投与後MRI」では感度が上昇し、特異度がわずかに低下した。これと同様の結果が読影医3名全員で得られた。

<病巣の良悪性鑑別>

担当医評価で、一致し、正しく分類された病巣の割合は、「投与後MRI」（74%）が「投与前MRI」（66%）及び「s-CT」（68%）よりも高かった。読影医評価で、一致し、正しく分類された病巣の割合は、「投与後MRI」及び「投与前・後MRI」が最も高く、「投与前MRI」及び「s-CT」のいずれを用いた場合よりも上回り、治験担当医師の結果が裏付けられた。

<病変タイプの鑑別>

担当医評価において、一致し、正しく鑑別診断された病巣の割合は、「投与後MRI」（71%）が「s-CT」（66%）及び「投与前MRI」（63%）と比べ高かった。読影医評価で、一致し、正しく鑑別診断された病巣の割合は、「投与後MRI」及び「投与前・後MRI」で最も高く、「投与前MRI」及び「s-CT」のいずれを用いた場合よりも上回った。

②安全性の結果

副作用が10例で15件（血管拡張3件、頭痛2件、呼吸困難2件のほか、多汗、動悸、味覚倒錯、眩暈、背部痛、嗅覚錯誤、注入部位反応、注入部位浮腫が各1件）認められた。

V. 治療に関する項目

4. 欧州第Ⅲ相試験（試験012387）¹⁰⁾

目的	良性又は悪性の限局性肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与（25 μ mol/kg）により肝病巣の鑑別診断に付加的情報を提供することができるかどうかの評価及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、投与前MRI画像及びs-CT画像を対照とした群内比較
対象	良性又は悪性の限局性肝病変を有することが既知又は疑われる患者 有効性主要解析対象集団182例、安全性解析対象集団231例
診断及び主要な 選択基準	限局性肝病巣（良性又は悪性）を有することが既知又は疑われる患者のうち、所定期間（6週間）内にルーチンの二相性のs-CT、並びに本剤投与前及び投与後肝MRIが計画されていた患者。 患者は、MRI検査の2週間～12ヵ月前（病巣のタイプによる）又はMRI検査後3ヵ月以内に一般に認められたSOR検査も受けなければならないものとした。
試験方法	本剤25 μ mol/kg単回静脈内投与、有効性の読影医評価は、独立した3名の読影医によりMRIスキンの無作為化セットを用いて実施した。
主要評価項目	担当医評価及び読影医評価により「病変タイプが正しく鑑別された肝病巣」の割合
副次評価項目	病巣分類の感度・特異度・精度等
安全性評価 項目	有害事象、バイタルサイン、理学検査、臨床検査、心電図、心リズム

①有効性の結果

■主要評価項目

主要評価項目の主解析である、担当医評価において「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」で89%（SORで実証された病巣259個中230個）であった。これは「投与前MRI」にて病変タイプが正しく鑑別された割合（80%、SORで実証された病巣259個中208個）に比べて有意に高かった（ $p=0.0002$ ；McNemar検定）。読影医評価においても、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」では「投与前MRI」に比べて読影医3名全員が高かった（読影医1：67% vs. 51%、読影医2：76% vs. 59%、読影医3：58% vs. 53%）。

主要評価項目の副次解析として、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合を「投与前・後MRI」と「s-CT」とで比較した。担当医評価において「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」で89%（SORで実証された病巣計252個中224個）であり、「s-CT」の80%（252個中201個）に比べて高かった。読影医評価においても、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」が「s-CT」に比べて読影医3名全員が高かった（読影医1：68% vs. 58%、読影医2：77% vs. 64%、読影医3：58% vs. 55%）。さらに、読影医評価では、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合を「ダイナミックMRIと投与20分後のMRIの組み合わせ（「投与後MRI」）」と「投与前MRI」との間で比較した。「投与後MRI」にて病変タイプが正しく鑑別された割合は、「投与前MRI」に比べて読影医3名全員が高かった（読影医1：68% vs. 51%、読影医2：73% vs. 59%、読影医3：59% vs. 53%）。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目

< 病巣分類の感度・特異度・精度 >

担当医評価では、病巣の良悪性鑑別の感度、特異度及び精度はいずれも、「投与前・後MRI」（94～95%）が「投与前MRI」（87～92%）及び「s-CT」（90～92%）に比べて高かった。偽陽性及び偽陰性の割合は、「投与前・後MRI」が「投与前MRI」又は「s-CT」に比べて低かった。

読影医評価では、病巣の良悪性鑑別の感度、特異度及び精度は、「投与前・後MRI」が「投与前MRI」に比べて高かった。また、感度、特異度及び精度の値は、「投与後MRI」が「投与前MRI」に比べて常に高かった。さらに、「投与前・後MRI」と「s-CT」における病巣の良悪性鑑別の感度、特異度及び精度について、感度は読影医3名中2名で「s-CT」の方が高く、特異度及び精度では、3名全員で「投与前・後MRI」が「s-CT」に比べて高かった。

②安全性の結果

副作用が7例に8件報告され、軽度ないし中等度であった。

V. 治療に関する項目

5. 米国第Ⅲ相試験（試験014763）¹¹⁾

目的	良性又は悪性の限局性肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与（25 μ mol/kg）により肝病巣の鑑別診断に付加的情報を提供することができるかどうかの評価及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、投与前MRI画像及びs-CT画像を対照とした群内比較
対象	良性又は悪性の限局性肝病変を有することが既知又は疑われる患者 有効性主要解析対象集団177例、安全性解析対象集団235例
診断及び主要な 選択基準	限局性肝病巣（良性又は悪性）を有することが既知又は疑われる患者のうち、所定期間（6週間）内にルーチンの二相性のs-CT、本剤投与前及び投与後肝MRIが計画されていた患者。 患者は、MRI検査の2週間～12ヵ月前（病巣のタイプによる）又はMRI検査後3ヵ月以内に一般に認められたSOR検査も受けなければならないものとした。
試験方法	本剤25 μ mol/kg単回静脈内投与、有効性の読影医評価は、独立した3名の読影医によりMRIスキンの無作為化セットを用いて実施した。
主要評価項目	担当医評価及び読影医評価により「病変タイプが正しく鑑別された肝病巣」の割合
副次評価項目	病巣分類の感度・特異度・精度等
安全性評価 項目	有害事象、バイタルサイン、理学検査、臨床検査、心電図、心リズム

①有効性の結果

■主要評価項目

主要評価項目の主解析である、担当医評価において「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」が96%（実証された病巣269個中257個）であった。これは「投与前MRI」画像単独を用いて病変タイプが正しく鑑別された割合（84%、実証された病巣269個中227個）に比べて有意に高かった（ $p=0.0002$ ；McNemar検定）。読影医評価においても、「正しく病変タイプが鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」は「投与前MRI」に比べて高かった（読影医1：61% vs. 60%、読影医2：76% vs. 65%、読影医3：67% vs. 48%）。

主要評価項目の副次解析として、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合を「投与前・後MRI」と「s-CT」とで比較した。担当医評価において「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」で96%（SORで実証された病巣計261個中250個）であり、「s-CT」の85%（261個中222個）に比べて高かった。読影医評価においては、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」が「s-CT」に比べてわずかに高かった（読影医1：62% vs. 57%、読影医2：77% vs. 76%、読影医3：66% vs. 64%）。

V. 治療に関する項目

■副次評価項目

< 病巣分類の感度・特異度・精度 >

担当医評価では、病巣の良悪性鑑別の感度、特異度及び精度はいずれも、「投与前・後MRI」（96～99%）が「投与前MRI」（90～92%）及びs-CT（89%）に比べて高かった。偽陽性及び偽陰性の割合は、「投与前・後MRI」が「投与前MRI」又は「s-CT」に比べて低かった。読影医評価では、病巣の良悪性鑑別の感度の値は、「投与前・後MRI」が「投与前MRI」に比べて読影医2名で高かった。特異度及び精度では、「投与前・後MRI」が読影医2名で「投与前MRI」と同値又は類似した値を示し、読影医1名では「投与前MRI」に比べて高かった。「投与後MRI」と「投与前MRI」を比較した結果、感度、特異度及び精度に関して、それぞれ読影医2名、2名、3名で「投与後MRI」の方が高い値となった。さらに、「投与前・後MRI」と「s-CT」を比較した結果、感度、特異度及び精度に関しては、それぞれ読影医2名、2名及び3名で「投与前・後MRI」の方が高い値となった。

②安全性の結果

副作用は12例に14件認められ、そのうち1件（頭痛）は重度であったが、その他は軽度又は中等度であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

1. 使用成績調査（終了）¹²⁾

目的	本剤の未知の副作用の検出、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因について調査すること
調査方式	連続調査方式
症例数	2030例（調査予定症例数2000例）
調査期間等	調査期間：2008年1月～2010年12月、観察期間：本剤投与後7日目まで
主な評価項目	安全性：副作用全体、安全性に影響を及ぼす背景因子等 有効性：造影効果の総合評価等
主な試験結果	安全性：安全性の評価は1995例で検討され、副作用発現率は3.4%（67/1995例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率4.3%（76/1755例）と比べて高くはなかった。[「VIII.8. 副作用一覧表」（P.33-35）参照] 有効性：造影効果の総合評価（「造影により診断能は大きく向上した」、「向上した」、「やや向上した」、「向上しなかった」、「低下した」の5段階、及び「判定できず」で評価）は、「判定できず」とされた症例を除く1982例で検討された。総合評価で「造影により診断能は大きく向上した」及び「向上した」と評価された症例を有効例とし、有効例の割合を有効率として算出した結果は83.2%（1649/1982例）であった。造影効果の総合評価を有効性の指標とした国内第Ⅱ相臨床試験での有効率は、承認用量である25μmol/kg投与群で86.0%（49/57例）であり、本調査結果は承認時までに得られた臨床試験の結果と大きな違いはなかった。

V. 治療に関する項目

2. 製造販売後臨床試験（終了）¹²⁾

目的	生後2ヵ月超～18歳未満の患者を対象に、本剤投与前の肝臓MRI画像と本剤投与前後の肝臓MRIの組み合わせ画像を比較し、本剤造影により得られた追加診断情報の評価を行うとともに本剤の安全性を評価すること
試験デザイン	多施設共同観察試験
対象	実施医療機関内の診療記録に基づき本剤の投与を受けた患者で、以下の組み入れ基準を満たした患者 <組み入れ基準> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤による造影MRIの時点で年齢2ヵ月を超え18歳未満 ・限局性肝病変又はその疑いのために本剤を用いたMRIを受けたもの ・安全性データが評価可能であること ・有効性データが評価可能であること（造影前後のMRI画像が調査可能であること）
症例数	登録患者52例（日本人12例を含む、年齢の内訳：2ヵ月超～2歳以下14例、2歳超～12歳以下25例、12歳超～18歳未満13例） 安全性解析対象例52例、有効性解析対象例51例
試験方法	本剤25 μ mol/kg単回静脈内投与、有効性の読影医評価は、独立した3名の読影医によりMRIスキヤンの無作為化セットを用いて実施した
主な評価項目	安全性：副作用 有効性：造影前画像単独の場合と比較して、造影前後の画像を組み合わせた場合に追加診断情報（病巣検出数の変化、主要病巣の辺縁の描出の改善、主要病変のバックグラウンドに対するコントラストの向上、腫瘍病巣の大きさの変化、病巣鑑別（病変タイプ）に関する情報の変化）が得られた患者の割合
主な結果	安全性：安全性解析対象例のいずれにおいても副作用は認められなかった。 有効性：造影前後の組み合わせ画像では、造影前画像と比較して86.3%（44/51例）で追加診断情報が得られ、本剤の有効性が確認された。追加診断情報の内容は、70.6%（36/51例）で主要病巣の辺縁の描出の改善、78.4%（40/51例）で主要病巣のバックグラウンドに対するコントラストの向上、76.5%（39/51例）で病巣鑑別（病変タイプ）に関する情報の変化であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェルカルボトランおよびガドリニウム系造影剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤中のガドリニウムイオン (Gd^{3+}) は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核 (プロトン) の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT1強調MR画像上でコントラストが増強する^{13),14)}。本剤は血管及び細胞間隙に分布するだけでなく、エトキシベンジル基があるため肝細胞にも取りこまれる。このため、肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣は造影されず、肝実質と病巣とのコントラストが増強する¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<in vitro 試験>

本剤の有効成分であるGd-EOB-DTPAは、特に血漿中で、プロトンのT1値及びT2値に対し、ガドペンテト酸メグルミン (Gd-DTPA) よりも強い短縮効果をもたらす。すなわち、Gd-EOB-DTPAの緩和度 (R1値およびR2値) はGd-DTPAよりも高い値を示す。また、2種類の磁場強度間 (0.47T及び2.0T) で、血漿中での緩和度 (R1値) に差は見られなかった¹⁶⁾。

製剤	0.47T		2.0T	
	緩和度 (R1値)	緩和度 (R2値)	緩和度 (R1値)	緩和度 (R2値)
Gd-EOB-DTPA (血漿中)	8.2 ± 0.5	8.6 ± 0.6	8.1 ± 0.1	11.6 ± 0.1
Gd-DTPA [*] (血漿中)	4.9 ± 0.1	5.7 ± 0.2	5.3 ± 0.0	6.8 ± 0.2
Gd-EOB-DTPA (水中)	4.9 ± 0.2	5.7 ± 0.2	6.6 ± 0.0	7.7 ± 0.0
Gd-DTPA [*] (水中)	3.7 ± 0.0	4.1 ± 0.0	3.7 ± 0.0	4.5 ± 0.1

平均値 ± 標準偏差 ($sec^{-1} \cdot (mmol/L)^{-1}$)

※：マグネビストは2020年3月31日で薬価基準削除済

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

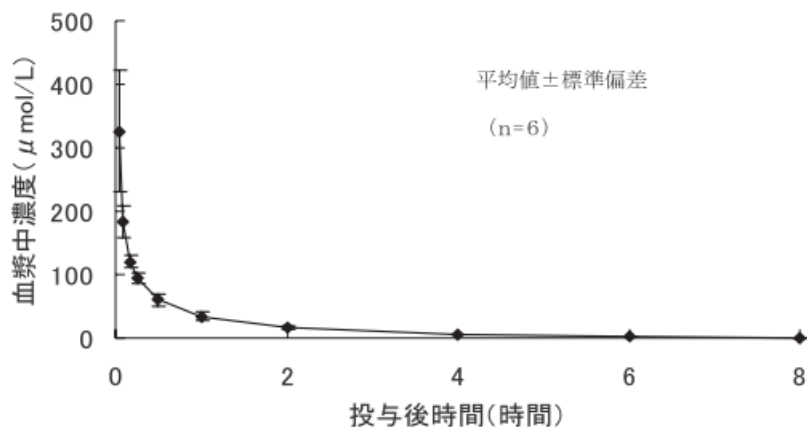
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人男子（6名）に本剤0.1mL/kgを単回静脈内投与したとき、ガドリニウム（Gd）は二相性で血中から消失した¹⁷⁾。（血漿中半減期：α相0.11時間、β相1.3時間）



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

216±39mL/min (25μmol/kg、健康成人男子6名)

(5) 分布容積

0.29±0.03L/kg (25μmol/kg、健康成人男子6名)

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

$^{153}\text{Gd}\cdot\text{EOB}\cdot\text{DTPA}$ （ $100\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）を妊娠ラットに静脈内投与し、投与10分、1時間、3時間、24時間及び48時間後の各組織中の放射能濃度を測定した。その結果、胎児の放射能濃度は投与10分後に最高値を示した。また、胎児及び羊水中の濃度は、母動物血漿中濃度の1/100以下であった¹⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

$^{153}\text{Gd}\cdot\text{EOB}\cdot\text{DTPA}$ （ $100\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）を授乳中のラットに静脈内投与し、投与1～48時間後まで、乳児における胃中の乳汁及び消化管中の放射能濃度を測定した。その結果、いずれの時点においても乳汁中及び乳児消化管の放射能は、投与量の0.1%未満であった。また、乳児における肝臓及び腎臓の放射能は検出下限以下であった¹⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

Wister系ラット（5匹）に $^{153}\text{Gd}\cdot\text{EOB}\cdot\text{DTPA}$ （ $50\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）を静脈内投与し、臓器および組織中の放射能濃度を投与後5分から72時間まで測定した。その結果、 $\text{Gd}\cdot\text{EOB}\cdot\text{DTPA}$ の排泄臓器である肝臓と腎臓では、他のいずれの臓器よりも高い放射能濃度を示した。なお、投与後1時間以降、肝臓および腎臓以外の臓器の放射能濃度は急速に低下した。したがって $\text{Gd}\cdot\text{EOB}\cdot\text{DTPA}$ は、肝臓および腎臓に選択的に分布することが示された¹⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro 試験として、本剤（10～100 μ mol/kg）投与後に得られる最高血漿中濃度（0.10～0.88mmol/L、投与2分後）を参考に、0.01～1.0mmol/LのGd-EOB-DTPAとヒト血漿タンパクとの結合の程度を限外ろ過法によって測定した。約30kDより大きい分子を排除するポアサイズの膜を用いて本剤を含む血漿をろ過し、タンパクと結合していない薬物を分離し、タンパク結合率を測定した結果、7.7～9.1%の範囲であった¹⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤（50 μ mol/kg及び100 μ mol/kg）を投与した健康成人（各用量群8例）の血清（投与後0.5時間）及び尿（投与後0～2時間及び4～6時間）分画のHPLC分析において代謝物は認められなかった²⁰⁾。

<参考>

¹⁵³Gd-EOB-DTPA（0.5mmol/kg）を投与されたラット（3匹）の尿及び胆汁試料をHPLC及び質量分光測定法により測定した結果、代謝物は認められなかった。また、¹⁵³Gd-EOB-DTPA（0.25mmol/kg）を投与したイヌ（3頭）の尿及び血漿試料をHPLC分析した後、UV分析、更に誘導プラズマ原子発光分析法（ICP-AES）によるGdのオンライン検出を行い、含有の可能性のある代謝物を検索した結果、代謝物は検出されなかった²¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

日本人健康成人男子（6名）に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、投与後4日目までに投与したGdの57%が尿中に、39%が糞中に排泄された¹⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

ラットを用いた試験から、Gd-EOB-DTPAは有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide : OATP）のグループに属する膜結合担体を介して肝細胞内に入る。また、胆汁排泄にはエネルギー依存性の有機アニオン輸送担体（canalicular multispecific organic anion transporter : cMOAT）が関与している。

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

■腹膜透析：該当資料なし

■血液透析

＜国外データ＞

末期腎不全の患者（2名）において、本剤0.1mL/kgを静脈内投与してから1時間後に血液透析を開始し、3時間透析することにより、投与量の34%が除去された。また、本剤は投与後6日目までに投与量の52～62%が糞中に排泄された²²⁾。

■直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

■腎機能障害患者（外国人データ）

＜血中濃度＞

程度の異なる腎障害患者に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、血液透析を必要とする重篤な腎障害のある患者では、健康成人に比べてAUC_{0-∞}が6倍に上昇し、血漿中半減期が著明に延長した²²⁾。

腎障害の程度	AUC _{0-∞} μmol·h/mL	血漿中半減期 時間
正常 (N=6)	160 ± 20.4	1.76 ± 0.219
中等度（クレアチンクリアランス ：30～50mL/分） (N=6)	237 ± 69.0	2.15 ± 0.953
重篤 (N=4)	903 ± 275	20.4 ± 6.85

平均値 ± 標準偏差

＜排泄＞

末期腎不全の患者（2名）において、本剤0.1mL/kgを静脈内投与してから1時間後に血液透析を開始し、3時間透析することにより、投与量の30%が除去された。また、本剤は投与後6日目までに投与量の52～62%が糞中に排泄された²²⁾。

■肝機能障害患者（外国人データ）

＜排泄＞

程度の異なる肝障害患者各6例に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、軽度及び中等度肝障害（Child-Pugh分類A及びB）患者では、糞中への排泄率は21%と健康成人の31%と比べて低かったが、有意な肝実質の信号増強効果の減弱はみられなかった。重度肝障害（Child-Pugh分類C）患者では糞中への排泄率は6%まで低下した。血清ビリルビン値が3mg/dLを超えた患者では糞中排泄率は0.5%未満に低下し、肝実質の信号増強効果の減弱が認められた²²⁾。

■高齢者（外国人データ）

肝及び腎に障害のない高齢被験者（65歳以上）並びに非高齢被験者（65歳未満）各6例に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、非高齢被験者に比べて高齢被験者ではAUC_{0-∞}の29%の上昇、全身クリアランスの20%の低下、血漿中半減期の43%の延長が認められた²²⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。[9.2.1、9.2.2、11.1.2参照]

【解説】

重篤な腎障害〔長期透析が行われている終末期腎障害、推算糸球体ろ過値（estimated glomerular filtration rate : eGFR）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害〕のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により重篤な過敏症状が発現するおそれがあるので投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。[9.1.2-9.1.5参照]

8.2 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。[11.1.1参照]

【解説】

8.1 気管支喘息等のアレルギー体質を有する患者や薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般に副作用発現の可能性が高いと考えられる。投与に際しては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うことが重要である。

8.2 本剤投与によるショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が報告されている。したがって、本剤の投与にあたっては救急処置体制の整った環境下で行うこと。また類薬で投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用が報告されているので、投与後も患者の状態を十分に観察することが重要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 気管支喘息の患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.1参照]

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.1参照]

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1参照]

9.1.6 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者

信号増強効果の減弱がみられた場合であっても、追加投与はしないこと。本剤は有機アニオン輸送担体により肝細胞に取り込まれるため、ビリルビンと競合すると考えられる。[14.1.3参照]

【解説】

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者では、本剤投与の影響により症状の悪化や副作用発現などの危険性が高いと考えられるので、特に必要とする場合以外には投与しないこと。また、投与が必要な場合にも、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。

9.1.2 気管支喘息の患者では、他のガドリニウム造影剤でショック又はアナフィラキシーの発現が報告されているので、特に必要とする場合以外には投与しないこと。また、投与が必要な場合にも、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。

9.1.3、9.1.4、9.1.5 本人あるいは家族にアレルギー体質のある患者及び薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般に薬物投与に対して副作用を発現しやすいので、慎重に投与すること。

9.1.6 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者において、本剤投与後の肝実質の信号増強効果が減弱したとの報告がある。[「VII.10. 特定の背景を有する患者」の項 (P.27) 参照] このような患者で信号増強効果の減弱がみられた場合であっても、追加投与はしないこと。[本剤は有機アニオン輸送担体により肝細胞に取り込まれるため、ビリルビンと競合すると考えられる。]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。排泄が遅延するおそれがある。
[1.、11.1.2、16.6.1参照]

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者

本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。 [1.、11.1.2参照]

【解説】

9.2.1、9.2.2 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では排泄が遅延するおそれがあるので、本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。また、重篤な腎障害 [長期透析が行われている終末期腎障害、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害] のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているため、このような患者には本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

【解説】

「医療用医薬品添付文書等の記載要領」における本項の定義に則り、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

【解説】

「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項（P.25）参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において、12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

「V.5.(6) 治療的使用」の項（P.22）参照

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、じん麻疹、咳嗽、蒼白等）があらわれることがある。〔8.2、9.1.2参照〕

11.1.2 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）（頻度不明）

重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。〔1、9.2.1、9.2.2参照〕

【解説】

11.1.1 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが報告されているので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.2 類薬において、重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症	そう痒、発疹	じん麻疹、紅斑
精神神経系	頭痛、めまい	
循環器	血圧上昇	
呼吸器	呼吸困難	くしゃみ
消化器	悪心、嘔吐、下痢	
感覚器	味覚倒錯、嗅覚錯誤	
投与部位	注射部位反応（疼痛等）	
その他	血管拡張（熱感、潮紅）、錯感覚	不快感、異常感、ビリルビン上昇

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1) 承認までの国内及び海外の臨床試験結果

症例数	1755
副作用発現症例数	76
副作用発現症例率	4.33%

副作用		発現例数	%
全身	背部痛	1	0.06
	無力症	1	0.06
	悪寒	1	0.06
	倦怠感	1	0.06
	疼痛	1	0.06
心血管系	脚ブロック	1	0.06
	動悸	1	0.06
	胸痛	1	0.06
	高血圧	3	0.17
	血管拡張	16	0.91
消化器系	口内炎	1	0.06
	下痢	2	0.11
	悪心	12	0.68
	嘔吐	4	0.23
	唾液分泌亢進	1	0.06
血液及びリンパ系	プロトロンビン減少	1	0.06
	トロポプラスチン減少	1	0.06
	血小板数減少	1	0.06
	白血球減少症	1	0.06
注射部位	注射部位疼痛	4	0.23
	注射部位浮腫	1	0.06
	注射部位反応	1	0.06
代謝及び栄養障害	アミラーゼ増加	1	0.06
神経系	口内乾燥	1	0.06
	多汗	1	0.06
	浮動性めまい	4	0.23
	アカシジア	1	0.06
	振戦	1	0.06
	回転性めまい	1	0.06
	頭痛	8	0.46
	錯感覚（異常感覚）	4	0.23
	呼吸器系	呼吸困難	2
皮膚及び皮膚付属器	発疹	2	0.11
	斑状丘疹状皮疹	1	0.06
	癢痒症	3	0.17
特殊感覚	嗅覚錯誤	2	0.11
	味覚倒錯	9	0.51

バイエル薬品社内集計（承認時までの臨床試験の集計、国内外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 使用成績調査結果

症例数	1995
副作用発現症例数	67
副作用発現症例率	3.4%

副作用		発現例数	%
血液及びリンパ系障害	貧血	1	0.05
免疫系障害	アナフィラキシー	1	0.05
神経系障害	頭痛	1	0.05
血管障害	血管痛	2	0.10
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	呼吸困難	2	0.10
	くしゃみ	1	0.05
胃腸障害	悪心	3	0.15
	嘔吐	1	0.05
肝胆道系障害	肝機能異常	8	0.40
	肝障害	5	0.25
皮膚及び 皮下組織障害	紅斑	1	0.05
	癢痒症	1	0.05
	発疹	2	0.10
腎及び尿路障害	腎障害	3	0.15
	腎機能障害	6	0.30
一般・全身障害及び 投与部位の状態	倦怠感	1	0.05
	発熱	2	0.10
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	0.90
	アミラーゼ増加	1	0.05
	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	18	0.90
	血中ビリルビン増加	10	0.50
	血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	1	0.05
	血中クレアチニン増加	4	0.20
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.05
	血中尿素異常	1	0.05
	血中尿素減少	1	0.05
	血中尿素増加	3	0.15
	C-反応性蛋白増加	2	0.10
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.05

バイエル薬品社内集計（再審査終了時）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 患者背景別副作用発現頻度

	背 景	副作用発現率 (%) () 内は副作用発現例数
性別	男性	3.9 (40/1027)
	女性	4.9 (36/728)
年齢	18歳～45歳未満	5.5 (15/273)
	45歳～65歳未満	4.6 (38/834)
	65歳～80歳未満	3.7 (23/628)
	80歳以上	0 (0/20)
アレルギー歴	あり	5.8 (18/308)
	なし	4.0 (58/1447)
造影剤副作用歴	あり	0 (0/16)
	なし	4.4 (76/1739)
肝硬変	あり	3.9 (19/489)
	なし	4.5 (57/1266)

バイエル薬品社内集計（承認時までの臨床試験の集計、国内外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 診断上の注意

- 14.1.1 動物実験でリファンピシン類の投与により本剤の肝細胞への取込みが阻害され、肝実質の信号増強効果が低下することが示されている。
- 14.1.2 血清フェリチン値が顕著に高い患者では、本剤による肝実質の信号増強効果が減弱する可能性がある。肝臓のフェリチンが磁化率効果を示す。
- 14.1.3 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者において、本剤投与後の肝実質の信号増強効果が減弱したとの報告がある。[9.1.6、16.6.2参照]
- 14.1.4 本剤をボーラス投与後にダイナミック撮像（動脈相、門脈相、平衡相）を行うことにより、造影パターンによる質的診断の情報が得られる。
- 14.1.5 肝細胞造影相は、本剤投与20分後から撮影可能で、信号増強効果は少なくとも2時間持続する。

【解説】

- 14.1.1 動物実験でリファンピシンとの併用において肝実質の信号増強効果の低下がみられているため設定した。
- 14.1.2、14.1.3 特別な集団での試験において肝信号増強効果の減弱がみられているため設定した。
- 14.1.4 臨床試験において、本剤の病巣鑑別における有効性をダイナミック撮像を行い評価していることから記載した。
- 14.1.5 第II相試験の結果、20分後に行った撮像における信号増強効果（S/N比）は、その後に行った撮像と比べて有意な差が見られなかった。また、ドイツでの第I相試験で肝のMRI撮像を経時的に行った結果、25µmol/kg投与後少なくとも2時間肝信号の増強効果は持続したため設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- 14.2.2 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。
- 14.2.3 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

【解説】

- 14.2.1 投与経路が静脈内投与であるため設定した。
- 14.2.2、14.2.3 類薬で認められているため設定した。

14.3 薬剤投与後の注意

- 1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

【解説】

- 14.3 本剤は無菌製剤であり分注不可であるため、取扱い上の注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P.23) 参照

(2) 安全性薬理試験²³⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量・濃度	試験成績	
中枢神経系					
鎮痛作用	マウス (n=7)	静脈内	0.1～1.0 mmol/kg	影響なし	
抗痙攣作用	ペンテトラゾール誘発痙攣	マウス (n=7)	静脈内	0.1～1.0 mmol/kg	影響なし
	最大電撃痙攣法	マウス (n=7)	静脈内	0.1～1.0 mmol/kg	影響なし
自発運動量	ラット (n=5)	静脈内	0.1～1.0 mmol/kg	影響なし	
ヘキソバルビタール睡眠増強作用	マウス (n=7)	静脈内	0.1～1.0 mmol/kg	対照群（生理食塩液）と比較して、1.0mmol/kgでヘキソバルビタール睡眠増強作用が認められたが（P<0.01、Dunnett's test）、0.3mmol/kgでは睡眠時間を延長させることはなかった。	
自律神経系・平滑筋					
摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	0.2～5.0 mmol/L	5.0mmol/Lまでモルモット摘出回腸の筋収縮に対して作用を示さず、回腸のアセチルコリン収縮、ヒスタミン収縮、セロトニン収縮及び塩化バリウム収縮には影響なし。	
呼吸・循環器系					
呼吸回数、一回換気量、呼吸抵抗	ウサギ (n=8)	静脈内	0.1～1.0 mmol/kg	0.1及び0.3mmol/kgでは呼吸機能への影響は見られなかったが、1.0mmol/kgでは対照群（生理食塩液）と比較して、投与開始10分後に呼吸回数の増加、一回換気量の減少（それぞれP<0.01及びP<0.05、Dunnett's test）並びに呼吸抵抗の減少（有意差なし、Dunnett's test）が認められた。	
血圧、左心室拡張終期圧、中心静脈圧、左心室圧変化率、心拍数、心拍出量	麻酔イヌ (n=6)	静脈内	0.05～0.25 mmol/kg	影響なし	
血圧、心拍数、心電図	無麻酔イヌ (n=4)	静脈内	0.025～0.5 mmol/kg	影響なし	
消化器系					
腸管輸送能	マウス (n=8)	静脈内	1.0 mmol/kg	影響なし	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

肝機能				
AST (GOT) 活性、ALT (GPT) 活性、コリンエステラーゼ活性、アルカリフォスタファアーゼ活性、総ビリルビン濃度	肝炎ラット (n=5)	静脈内	0.3 mmol/kg	影響なし
AST (GOT) 活性、ALT (GPT) 活性、コリンエステラーゼ活性、アルカリフォスタファアーゼ活性、総ビリルビン濃度、総タンパク濃度	肝硬変ラット (n=5~6)	静脈内	0.3 mmol/kg	影響なし
腎機能				
尿量、尿中電解質、排泄量、クレアチニンクリアランス、BUN	ラット (n=5)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	影響なし
血液凝固系				
出血時間	ラット (n=5)	静脈内	0.1~0.5 mmol/kg	0.5mmol/kgにおいて、生理食塩液と比し、15%程度の出血時間の延長が見られた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) を用いて、マウス、ラット (成熟並びに幼若) 及びイヌへの静脈内投与、並びにマウスとラットへの経口 (胃内) 投与による単回投与毒性試験を実施した。その結果、静脈内投与で死亡が認められなかった最大用量は、それぞれ7.5mmol/kg (マウス)、10mmol/kg (ラット)、5mmol/kg (離乳ラット)、3mmol/kg (イヌ) であり、概略の致死量は10mmol/kg (マウス)、12.5mmol/kg (ラット) 又は7.5mmol/kg (離乳ラット) であった。マウスとラットへの胃内投与では、投与可能な最大用量 (容量) としてマウスでは25mmol/kg (50mL/kg)、ラットでは20mmol/kg (40mL/kg) を投与しても、死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験²⁵⁾

ラット及びイヌに対し、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) を用いて1日1回、4週間反復静脈内投与毒性試験を実施した。ラットに対しては0.2、0.6、2.0mmol/kgの各用量を、イヌに対しては0.1、0.3、1.0mmol/kgの各用量を、各々週7回 (合計28~31回) 投与した。ラットの試験では最終投与後に休薬期間 (12週間) を設けて、所見の可逆性を検討した。その結果、ラットでは2.0mmol/kg (最高用量)、イヌでは0.1mmol/kgまで毒性所見は認められなかった。イヌの試験では全身毒性の初期徴候として、飼料摂取量や体重増加率の減少が観察された。無毒性量はラットで2.0mmol/kg/日、イヌで0.1mmol/kg/日と推定された。さらに、ラット及びイヌに、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.1、0.5、1.0mmol/kgの各用量を週5回 (合計16~18回) 静脈内投与による試験を実施した。その結果、いずれの動物種においても0.5mmol/kgまで毒性は認められなかった。ラットでみられた毒性所見は血液学的パラメータの軽度な変化 (ヘモグロビンとヘマトクリットの減少、血小板数の増加) で、休薬期間終了時には回復した。イヌでは、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) での試験と同様に飼料摂取量や体重増加率の減少が観察された。これらGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の16~18回反復投与試験の無毒性量はいずれの動物種においても0.5mmol/kg/日と推定された。

このほか、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL及び0.5mmol/mL) を用いたラットの試験では0.5mmol/kg以上の用量で尿細管細胞の空胞化が観察され、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) を用いたイヌの試験では1.0mmol/kgを投与した一部のイヌ (雄3頭中2頭と雌3頭中1頭) に同様の空胞化が観察された。しかしながら、空胞化による腎機能への影響は認められなかった。さらに、ラットの試験では空胞化は休薬によりほぼ完全に回復し、可逆性変化であることが示された。

(3) 遺伝毒性試験²⁶⁾

Gd-EOB-DTPA (0.25あるいは0.5mmol/mL) の遺伝毒性について、遺伝子、染色体、ゲノムの突然変異検出に適切な様々な *in vitro* 及び *in vivo* 試験系、並びに Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) の薬理作用面からの標的細胞である肝細胞に対する試験 (UDS試験) を含めて検討した結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

Gd-EOB-DTPAは臨床で通常単回投与に限られること、遺伝毒性や一般毒性試験で急速な成長組織に対する毒性も認められないこと、代謝的に安定で、未変化体として体内から急速に排泄されることから、がん原性試験は実施しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験²⁷⁾

1) 受胎能試験

ラットに対し、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.1、0.3、1.0mmol/kgの各用量を交配前（雄：60日、雌14日）から交配期間及び妊娠初期に静脈内投与した結果、受胎能及び初期胚発育に影響は認められなかった。したがって、雌雄親動物の一般毒性学的及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は共に最高用量の1.0mmol/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児毒性試験

ラットとウサギの母動物と胎児、そしてラットの試験では母動物と胎児に加え、F₁出生児並びにF₂世代の胎児に及ぼすGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の影響を評価した。ラットの試験では妊娠6～15日目まで、0.1、0.5及び5.0mmol/kgを、ウサギの試験では妊娠6～18日目まで、0.1、0.5及び2.0mmol/kgを静脈内投与した。いずれの動物種でも0.1及び0.5mmol/kg投与群に関連する影響は観察されなかった。ラットでは高用量（5.0mmol/kg）投与後に母動物に対する毒性（運動性低下や体重増加抑制等）が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。ウサギでは高用量（2.0mmol/kg）で胚・胎児毒性（着床後死亡率や流産率の増加）が観察された。しかしながら、いずれの動物種でも、検討した最高用量まで催奇形性は認められなかった。したがって、ラットの試験では、母動物の一般毒性学的無毒性量は0.5mmol/kg/日、胎児もしくは出生児に対する無毒性量は5.0mmol/kg/日と推定された。ウサギの試験では、母動物の一般毒性学的無毒性量は2.0mmol/kg/日、その生殖能並びに胎児に対する無毒性量は0.5mmol/kg/日と推定された。

3) 周産期及び出生後の発生毒性試験

ラットに対し、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.4、1.2、3.6mmol/kgの各用量を、妊娠期間と授乳期間中（交尾後15日目から分娩後21日目まで）に静脈内に投与した。その結果、高用量（3.6mmol/kg）では、母動物に対する毒性（運動性低下や体重増加抑制等）が観察されたが、いずれの用量においても母動物の妊娠、胎児、分娩及び授乳に関連する影響は観察されなかった。さらに、F₁とF₂出生児の生後発育や、F₁出生児の生殖機能についても影響は認められなかった。したがって、母動物の一般毒性学的無毒性量は1.2mmol/kg/日、母動物の生殖能及び胎児・出生児に対する無毒性量は各々3.6mmol/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験²⁸⁾

静脈内投与に加え、静脈近傍、筋肉内（ウサギ）、動脈内（ウサギ及びラット）投与による局所刺激性を検討した。これらの試験にはGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) を用いたが、0.5mmol/mLで刺激性が認められた投与経路ではGd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) についても刺激性を検討した。その結果、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) のウサギ非うっ血耳静脈内投与、ウサギ耳介中心動脈内投与では特記すべき刺激性は認められなかった。Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) については、ウサギうっ血耳静脈内投与、ラット大腿動脈内投与、ウサギ静脈近傍投与による影響を検討したが、いずれの投与経路においても刺激性は認められなかった。一方、Gd-EOB-DTPA (0.25及び0.5mmol/mL) のウサギ筋肉内投与では軽度～中等度の筋線維壊死を含む局所刺激性が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験²⁹⁾

モルモットによる能動的全身性アナフィラキシーモデル及びモルモットとマウス-ラット系での受身皮膚アナフィラキシーモデルによる全身性並びに局所性アナフィラキシー試験の他、モルモットによるオプティマイゼーション試験を実施した結果、いずれのモデルにおいてもGd-EOB-DTPAの抗原性や接触感作性を示す所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2004年3月26日（スウェーデン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2007年10月19日

承認番号：21900AMY00041

薬価基準収載年月日：2007年12月14日

販売開始年月日：2008年1月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2017年3月30日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年間（2007年10月19日～2015年10月18日）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装単位	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
EOB・プリモビ スト注シリンジ	5mL×5	7290415G1020	7290415G1020	1182217010101	620005898
	10mL×5	7290415G2027	7290415G2027	1182224010101	620005899

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID
1)	バイエル薬品社内資料：国内単回静脈内投与試験（試験番号A19BPB） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.2）	—
2)	バイエル薬品社内資料：海外単回静脈内投与試験（試験番号MEC*043_KMC*043） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.1）	—
3)	バイエル薬品社内資料：海外単回静脈内投与試験（試験番号92105） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.4.1）	—
4)	バイエル薬品社内資料：国内第Ⅱ相試験（試験番号D*356） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.3）	—
5)	バイエル薬品社内資料：欧州第Ⅱ相試験（試験番号C*051） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.1）	—
6)	バイエル薬品社内資料：欧州第Ⅱ相試験（試験番号D*058） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.2）	—
7)	バイエル薬品社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（試験300820） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.8）	—
8)	バイエル薬品社内資料：欧州第Ⅲ相試験（試験E*129） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.4）	—
9)	バイエル薬品社内資料：米国第Ⅲ相試験（試験F*160） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.5）	—
10)	バイエル薬品社内資料：欧州第Ⅲ相試験（試験012387） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.6）	—
11)	バイエル薬品社内資料：米国第Ⅲ相試験（試験014763） （2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5.7）	—
12)	バイエル薬品社内資料：再審査報告書（2017年3月30日承認）	—
13)	倉内万佐代ほか：画像診断. 1988 ; 8 : 450-453	—
14)	Brasch,R.C. : Radiology. 1983 ; 147 : 781-788	6342034
15)	Van Beers B.E, et al. : J. Magn. Reson. Imaging. 1994 ; 4 : 351-354	8061433
16)	バイエル薬品社内資料：効力を裏付ける試験 （2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2）	—
17)	バイエル薬品社内資料：臨床薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.3）	—
18)	バイエル薬品社内資料：分布（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4）	—
19)	バイエル薬品社内資料：分布（2007年10月19日承認、CTD2.6.5.6）	—
20)	バイエル薬品社内資料：臨床薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.1）	—
21)	バイエル薬品社内資料：代謝（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.5）	—
22)	バイエル薬品社内資料：臨床薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.4）	—
23)	バイエル薬品社内資料：安全性薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.2.4）	—
24)	バイエル薬品社内資料：単回投与毒性試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.6.2）	—
25)	バイエル薬品社内資料：反復投与毒性試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）	—
26)	バイエル薬品社内資料：遺伝毒性試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.6.4）	—
27)	バイエル薬品社内資料：生殖発生毒性試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.6.6）	—
28)	バイエル薬品社内資料：局所刺激性試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.6.7）	—
29)	バイエル薬品社内資料：その他の毒性試験（2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.8）	—

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2004年にはじめてスウェーデンで発売され、現在、オーストラリア、ドイツ、イギリス、スイス、アメリカ、韓国など73カ国で承認されている（2020年4月30日現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影

【用法及び用量】

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

英国における添付文書の概要

会社名	Bayer plc
国名	イギリス
販売名	Primovist
剤形	注射剤0.25mmol/mL シリンジ：5.0mL、7.5mL、10.0mL
承認年	2004年
効能又は効果	本剤はT1強調磁気共鳴撮影（MRI）における限局性肝病巣の検出に用いられ、病巣の鑑別に関する情報を提供する。
用法及び用量	本剤は調製済みの水溶液で、希釈せず、約2mL/秒の速度で静脈内にボラス投与する。本剤投与終了後、生理食塩液でフラッシュする。 ◇成人の場合：本剤0.1mL/kgを投与する。 ◇反復使用：本剤の反復使用に関する臨床的な情報は得られていない。 ◇腎障害のある患者の場合：重度の腎機能障害患者（GFR < 30mL/min/1.73m ² ）及び肝移植周術期患者では、診断情報が必須であるが非造影MRIにおいては情報が得られない場合を除き本剤の使用を避けること。本剤の使用を避けられない場合は、用量0.025mmol/kgを超えないこと。スキャン中には複数回投与しないこと。反復投与に関する情報が得られていないため、少なくとも7日間の投与間隔を開けること。 ◇肝障害のある患者の場合：用量の調節は不要である。 ◇小児の場合：本剤の18歳未満の患者における安全性及び有効性は確立されていない。 ◇65歳以上の患者の場合：用量の調節は不要である。高齢者に投与する場合は注意すること。

(2021年3月時点)

XII. 参考資料

米国における添付文書の概要

会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
国名	アメリカ
販売名	EOVIST
剤形	注射剤0.25mmol/mL バイアル：10mL、15mL
承認年	2008年
効能又は効果	本剤はガドリニウム含有肝臓MRI用造影剤であり、限局性肝疾患を有する又は疑いのある患者において病巣の検出及び鑑別に用いられる。
用法及び用量	・推奨用量は0.1mL/kgである。 ・静脈内にボース投与し、その後生食でフラッシュする。

(2021年3月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

本邦における添付文書の記載

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

GBCAs have been shown to cross the human placenta and result in fetal exposure and gadolinium retention. The human data on the association between GBCAs and adverse fetal outcomes are limited and inconclusive. In animal reproduction studies, no teratogenicity was observed with repeated daily intravenous administration of gadoxetate disodium to rats during organogenesis at doses up to 32 times the recommended single human dose; however, an increase in preimplantation loss was noted at doses 3.2 times the single human dose. Post implantation loss was observed with repeated daily intravenous administration of gadoxetate disodium to rabbits on gestation days 6 through 18 at doses 26 times the recommended single human dose. Because of the potential risks of gadolinium to the fetus, use EOVIIST only if imaging is essential during pregnancy and cannot be delayed.

The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.

XII. 参考資料

Data

Human Data

Contrast enhancement is visualized in the placenta and fetal tissues after maternal GBCA administration.

Cohort studies and case reports on exposure to GBCAs during pregnancy have not reported a clear association between GBCAs and adverse effects in the exposed neonates. However, a retrospective cohort study, comparing pregnant women who had a GBCA MRI to pregnant women who did not have an MRI, reported a higher occurrence of stillbirths and neonatal deaths in the group receiving GBCA MRI. Limitations of this study include a lack of comparison with non-contrast MRI and lack of information about the maternal indication for MRI. Overall, these data preclude a reliable evaluation of the potential risk of adverse fetal outcomes with the use of GBCAs in pregnancy.

Animal Data

Gadolinium Retention

GBCAs administered to pregnant non-human primates (0.1 mmol/kg on gestational days 85 and 135) result in measurable gadolinium concentration in the offspring in bone, brain, skin, kidney, and spleen for at least 7 months. GBCAs administered to pregnant mice (2 mmol/kg daily on gestational days 16 through 19) result in measurable gadolinium concentrations in the pups in bone, brain, kidney, liver, blood, muscle, and spleen at one month postnatal age.

Reproductive Toxicology

Animal reproductive and developmental toxicity studies were done in rats and rabbits. Gadoxetate disodium was not teratogenic when given intravenously during organogenesis to pregnant rats at doses up to 32 times the recommended single human dose (mmol/m² basis). However, an increase in preimplantation loss was noted at 3.2 times the human dose (mmol/m² basis). Compared to untreated controls, rates of postimplantation loss and absorption increased and litter size decreased when pregnant rabbits received gadoxetate disodium at doses 26 times the recommended human single dose (mmol/m² basis). This occurred without evidence of maternal toxicity. Because pregnant animals received repeated daily doses of gadoxetate disodium, their overall exposure was significantly higher than that achieved with the standard single dose administered to humans.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of gadoxetate disodium in human milk, the effects of the drug in a breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. However, published lactation data on other GBCAs report that 0.01 to 0.04% of the maternal gadolinium dose is present in breast milk and there is limited GBCA gastrointestinal absorption in the breastfed infant. In rat lactation studies with [¹⁵³Gd] gadoxetate disodium, less than 0.5% of the total administered radioactivity was transferred to the nursing pup.

Clinical Considerations

A lactating woman may consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breast milk for up to 10 hours after EOVIIST administration in order to minimize exposure to a breastfed infant.

Data

Animal Data

In lactating rats given 0.1 mmol/kg [¹⁵³Gd] gadoxetate disodium, less than 0.5% of the total administered radioactivity was transferred to the neonates via maternal milk, mostly within 2 hours.

(2021年3月17日時点)

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

本邦における添付文書の記載

9.7 小児等

生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において、12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

FDA（米国添付文書の記載）

8.4 Pediatric Use

Adequate and well-controlled studies of EOVIIST in pediatric patients have not been conducted. An observational study with EOVIIST was performed in 52 patients (aged > 2 months and < 18 years) referred for evaluation of suspected or known focal liver lesions. EOVIIST improved border delineation and increased contrast of the primary lesion in the majority of patients when compared to non-contrast images. No safety issues were identified. No dose adjustment according to age is necessary in pediatric patients. The safety and effectiveness of EOVIIST have not been established in premature infants.

NSF Risk

No case of NSF associated with EOVIIST or any other GBCA has been identified in pediatric patients ages 6 years and younger.

Juvenile Animal Data

Single and repeat-dose toxicity studies in neonatal and juvenile rats did not reveal findings suggestive of a specific risk for use in pediatric patients including term neonates and infants.

(2021年3月17日時点)

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当資料なし
2. その他の関連資料
該当資料なし



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)